

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Busilvex 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg (60 mg v 10 ml).

Po naředění: 1 ml roztoku obsahuje busulfanum 0,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Busilvex doprovázený cyklofosfamidem (BuCy2) je indikován jako přípravná léčba před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u dospělých pacientů, kde je tato kombinace považována za nejlepší možnou volbu.

Busilvex doprovázený fludarabinem (FB) je indikován jako přípravná léčba před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty na přípravný režim s redukovanou intenzitou (RIC).

Busilvex doprovázený cyklofosfamidem (BuCy2) nebo melfalanem (BuMel) je indikován jako přípravná léčba před konvenční transplantací hematopoetických progenitorových buněk u dětské populace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Busilvex před transplantací hematopoetických progenitorových buněk by mělo probíhat pod přísným dohledem zkušeného lékaře v oboru.

Busilvex se podává před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT).

Dávkování

Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem

Dospělí

Doporučená dávka a schéma podávání přípravku Busilvex jsou:

- 0,8 mg /kg tělesné hmotnosti busulfanu ve dvouhodinové infuzi každých 6 hodin po 4 po sobě následující dny, celkem 16 dávek,
- následné podání cyklofosfamidu v dávce 60 mg /kg denně během dvou dnů, zahájené alespoň 24 hodin po 16. dávce přípravku Busilvex (viz bod 4.5).

Pediatrická populace (0 až 17 let)

U těchto věkových kategorií se doporučují následující dávky a schéma podávání přípravku Busilvex:

<u>Skutečná tělesná hmotnost (v kg)</u>	<u>Dávka přípravku Busilvex (mg/kg)</u>
méně než 9	1,0
9 až 16	1,2
16 až 23	1,1
23 až 34	0,95
více než 34 kg	0,8

S následným:

- podáním cyklofosfamidů (BuCy4) ve 4 cyklech v dávce 50 mg /kg tělesné hmotnosti, nebo
 - jednorázovým podáním Melfalanu v dávce 140 mg/m² (BuMel).
- minimálně 24 hodin po 16. dávce přípravku Busilvex (viz bod 4.5).

Busilvex je podáván ve dvouhodinové infuzi každých 6 hodin po 4 po sobě následující dny. Celkově pacient obdrží 16 dávek před podáním cyklofosfamidů nebo Melfalanu a před transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT).

Starší pacienti

Pacienti starší než 50 let (n=23) byli úspěšně léčeni přípravkem Busilvex bez úpravy dávkování. Pro pacienty starší než 60 let jsou však k dispozici jen omezené informace o bezpečném užívání přípravku Busilvex. Pro starší pacienty (viz bod 5.2) by se měla použít stejná dávka jako pro dospělé (<50 let věku).

Busilvex v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Doporučená dávka a schéma podávání jsou:

- fludarabin podáváný jako hodinové infuze jednotlivých denních dávek 30 mg /m² po 5 po sobě následujících dnů nebo 40 mg /m² během 4 po sobě následujících dnů.
- Busilvex bude podáván formou tříhodinových infuzí jednotlivých denních dávek 3,2 mg/kg bezprostředně po podání fludarabinu; podáván bude 2 nebo 3 po sobě následujících dnů.

Pediatrická populace (0-17 let věku)

Bezpečnost a účinnost FB u pediatrické populace nebyla stanovena.

Starší pacienti

Podávání režimu FB nebylo specificky studováno u starších pacientů. Nicméně v publikacích byly zprávy o více než 500 pacientech ve věku ≥ 55 let s přípravným režimem FB, přičemž výsledky týkající se účinnosti byly podobné jako u mladších pacientů. Žádná úprava dávky nebyla považována za nutnou.

Obézní pacienti

Dospělí

Pro obézní pacienty se musí uvážit dávkování založené na přizpůsobené ideální tělesné váze (PITV).

Ideální tělesná váha (ITV) se vypočítá takto:

$$\text{ITV mužů (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{výška v cm} - 152);$$

$$\text{ITV žen (kg)} = 45 + 0,91 \times (\text{výška v cm} - 152).$$

Přizpůsobená ideální tělesná váha (PITV) se vypočítá následovně:

$$\text{PITV} = \text{ITV} + 0,25 \times (\text{skutečná tělesná hmotnost} - \text{ITV}).$$

Pediatrická populace

Léčivý přípravek se nedoporučuje u obézních dětí a dospívajících s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším než 30 kg/m², dokud nebudou známy další údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Studie s pacienty s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny, ale protože se busulfan močí vylučuje jen mírně, není nutné u těchto pacientů měnit dávkování.

Doporučuje se však zvýšená opatrnost (viz body 4.8 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater:

Působení přípravku Busilvex ani busulfanu nebylo u pacientů s poruchou funkce jater sledováno. Doporučuje se velká opatrnost, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Busilvex musí být před podáním naředěn. Konečná koncentrace naředěného přípravku by se měla přiblížit hodnotě 0,5 mg/ml busulfanu. Busilvex se musí podávat v intravenózní infuzi za pomoci centrálního žilního katetru.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Busilvex nesmí být aplikován rychlou intravenózní injekcí, v *bolusu* nebo periferní injekcí.

Všichni pacienti musí být systematicky premedikováni antikonvulzivními přípravky, aby se předešlo konvulzním stavům způsobeným vysokými dávkami busulfanu.

Doporučuje se podávat antikonvulzivní přípravky 12 hodin před podáním přípravku Busilvex a 24 hodin po podání poslední dávky přípravku Busilvex.

Při studiích s dospělými a pediatrickými pacienty byl pacientům aplikován v rámci antikonvulzivní profylaxe buď fenytoin nebo benzodiazepiny (viz bod 4.4 a 4.5).

Před první dávkou přípravku Busilvex a po celou dobu jeho podávání se musí podávat antiemetika podle místních zvyklostí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1. Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Důsledkem léčby přípravkem Busilvex při doporučeném dávkování a intervalech je hluboká myelosuprese, ke které dochází u všech pacientů. Může se rozvinout vážná granulocytopenie, trombocytopenie, anemie nebo jejich kombinace. Během léčby jsou proto nutné časté kontroly krevního obrazu včetně diferenciálního počtu leukocytů a trombocytů, a to do doby návratu k normálním hodnotám.

Na dobu neutropenické periody se musí počítat s profylaktickou i empirickou aplikací antiinfekční terapie (proti bakteriím, plísním a virům). Musí se rovněž počítat s aplikací erytrocytů a trombocytů, stejně jako s aplikací růstových faktorů jako růstový faktor pro granulocyty (G-CSF).

Dospělí pacienti: Absolutní hodnota neutrofilů menší než $0,5 \times 10^9/l$ v průměru 4 dny po transplantaci se objevila u 100 % pacientů a obnovila se v průměru 10 dnů po autologní a 13 dnů po alogenní transplantaci (stejně průměr neutropenické periody byl 6, resp. 9 dnů). Trombocytopenie (při množství trombocytů menším než $25 \times 10^9/l$ nebo vyžadující transfuzi trombocytů) se objevila v průměru mezi 5. a 6. dnem u 98 % pacientů po transplantaci. Anemie (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se vyskytla u 69 % pacientů.

Pediatrická populace: Absolutní hodnota neutrofilů menší než $0,5 \times 10^9/l$ v průměru 3 dny po transplantaci se objevila u 100 % pacientů a obnovila se v průměru 5 dnů po transplantaci vlastní a 18,5 dnů po transplantaci cizí tkáň.

Trombocytopenie (při množství trombocytů menším než $25 \times 10^9/l$ nebo vyžadující transfuzi trombocytů) se objevila u 100 % dětských pacientů po transplantaci. Anemie (hemoglobin $<8,0$ g/dl) se vyskytla u 100 % dětských pacientů.

U dětí s hmotností <9 kg může být v některých případech žádoucí sledování farmakokinetického profilu, obzvláště u velice malých dětí a novorozenců (viz bod 5.2).

Fanconiho anemické buňky jsou přecitlivělé na zkříženě reagující činitele. S užíváním busulfanu jako přípravku připravujícího děti s Fanconiho anemií na transplantaci CSH jsou jen omezené klinické zkušenosti. Z tohoto důvodu by měl být Busilvex používán u těchto pacientů s opatrností.

Porucha funkce jater

Busilvex ani busulfan nebyly studovány u pacientů s onemocněním jater. Protože se busulfan metabolizuje převážně v játrech, má se používat opatrně u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí, zvláště pak u pacientů s těžkou jaterní poruchou. Při léčení těchto pacientů se doporučuje pravidelně monitorovat sérové transaminázy, alkalické fosfatázy a bilirubin po dobu 28 dní po provedené transplantaci, aby bylo možno včas zjistit příznaky hepatotoxicity.

Největší komplikací, která může nastat během léčby přípravkem Busilvex, je okluze jaterních cév. Toto riziko narůstá u pacientů, kteří již dříve podstoupili radioterapii nebo tři či více cyklů chemoterapie, anebo již předtím prodělali transplantaci progenitorových buněk (viz bod 4.8.)

Paracetamol může snížit metabolismus busulfanu, proto je nutné ho s opatrností podávat současně s přípravkem Busilvex, ale i v době do 72 hodin před přípravkem Busilvex (viz bod 4.5).

Klinické studie neprokázaly u žádného z léčených pacientů ucpání srdečních cév nebo jinou srdeční patologii související s toxicitou přípravku Busilvex. Přesto se musí u pacientů užívajících přípravek Busilvex provádět pravidelné kontroly srdeční činnosti (viz bod 4.8).

Ve studiích přípravku Busilvex byl zaznamenán u jednoho pacienta syndrom akutních dýchacích obtíží s následnou zástavou dýchání spojený s intersticiální plicní fibrózou. Tento pacient zemřel, aniž by byla určena jasná etiologie. Busulfan může také vyvolat plicní toxicitu, která se může přidat k účinkům jiných cytotoxických činitelů. Proto musí být věnována zvláštní pozornost jakýmkoliv plicním obtížím u pacientů s proběhlým ozařováním mediastina anebo plic v jejich anamnéze (viz bod 4.8.).

Během léčby přípravkem Busilvex musí být pravidelně kontrolovány i renální funkce (viz bod 4.8).

Při léčbě velkými dávkami busulfanu byly zaznamenány záchvaty (konvulze). Proto je třeba dbát zvláštní opatrnosti při podávání přípravku Busilvex i v doporučených dávkách pacientům se záznamem o záchvatech v anamnéze. Těmto pacientům musí být předem podána odpovídající antikonvulzní profylaxe. Při studiích s dospělými a dětmi byly získány údaje o přípravku Busilvex při souběžném podávání fenytoinu nebo benzodiazepinů v rámci antikonvulzní profylaxe. Účinky těchto antikonvulziv na farmakokinetiku busulfanu byly zkoumány v rámci studie fáze II. (viz bod 4.5).

Pacientům má být vysvětleno zvýšené riziko sekundární malignity. Na základě poznatků u lidí byl busulfan klasifikován Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny (IARC) jako lidský karcinogen. Světová zdravotnická organizace uznala příčinnou souvislost mezi působením busulfanu a rakovinou. U leukemických pacientů léčených busulfanem byly nalezeny rozličné cytologické abnormality a mezi nimi i karcinomy. Busulfan je považován za leukemogenní.

Fertilita

Busulfan může narušit plodnost. Proto se mužům léčeným přípravkem Busilvex radí, aby během léčby a alespoň 6 měsíců po ní nepočali dítě a aby využili možnosti zmrazení spermií před léčbou kvůli možné ireversibilní neplodnosti vzniklé jako následek léčby přípravkem Busilvex. U premenopauzálních pacientek se běžně vyskytuje zástava funkce vaječníků a amenorea

s menopauzálními symptomy. Léčení busulfanem u preadolescentní dívky zabránilo nástupu puberty následkem zastavení ovulace. U mužských pacientů byla zaznamenána impotence, sterilita, azoospermie a testikulární atrofie. Také rozpustný dimethylacetamid (DMA) může narušit plodnost. DMA snižuje plodnost u samců i samic hlodavců (viz body 4.6 a 5.3).

Při přípravných režimech s vysokými dávkami, v kterých byl busulfan podáván v kombinaci s jinou přípravnou léčbou, byly zaznamenány případy trombotické mikroangiopatie po transplantaci hematopoetických buněk (HCT), včetně fatálních případů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro vyhodnocení interakce mezi intravenózním busulfanem a itrakonazolem nebo metronidazolem nebyla provedena žádná specifická klinická studie. Podle publikovaných studií, které se týkají dospělých pacientů, může podávání itrakonazolu pacientům léčeným vysokými dávkami busulfanu vést k snížení clearance busulfanu.

Byla také publikována hlášení případů zvýšených plazmatických hladin busulfanu po podání metronidazolu. Pacienty, kteří jsou souběžně léčeni busulfanem a itrakonazolem nebo metronidazolem, je nutné pečlivě sledovat kvůli příznakům toxicity způsobené busulfanem. Při podávání busulfanu v kombinaci s flukonazolem (antimykotikum) nebyly pozorovány žádné interakce.

V publikovaných studiích na dospělých pacientech se uvádí, že ketobemidon (analgetikum) může mít spojitost s vysokými koncentracemi busulfanu v plazmě. Proto se doporučuje zvláštní péče při kombinování těchto dvou složek.

Ohledně léčby dospělých pacientů BuCy2 se uvádí, že časový interval mezi posledním perorálním podáním busulfanu a prvním podáním cyklofosfamidu může ovlivnit rozvoj toxicity. Výskyt HVOD (okluze jaterních cév) a jiných toxicit spojených s léčbou byl řídký, jestliže interval mezi poslední perorální dávkou busulfanu a první dávkou cyklofosfamidu byl větší než 24 hodin.

U busulfanu a fludarabinu není žádná společná metabolická cesta. Publikované studie neuvádějí žádné vzájemné lékové interakce mezi intravenózně podávaným busulfanem a fludarabinem u dospělých při režimu FB.

Ohledně léčby pediatrické populace kombinací BuMel se uvádí, že podání Melfalanu v intervalu kratším než 24 hodin po poslední perorální dávce busulfanu může mít vliv na rozvoj toxicit.

O paracetamolu se píše, že snižuje hladinu glutathionu v krvi a tkáních a může proto v kombinaci s busulfanem snížit jeho clearance (viz bod 4.4).

Fenytoin nebo benzodiazepiny se podávaly jako antikonvulzní profylaxe účastníkům klinických studií prováděných s intravenózním busulfanem (viz body 4.2 a 4.4).

Při současném systematickém podávání fenytoinu pacientům přijímajícím vysoké dávky perorálního busulfanu bylo hlášeno zvýšení clearance busulfanu následkem indukce glutathion-S-transferázy, zatímco žádná interakce nebyla zjištěna při kombinaci busulfanu ve vysokých dávkách a preventivním podáváním benzodiazepinů jako diazepam, klonazepam nebo lorazepam.

V údajích o přípravku Busilvex nebyly nalezeny žádné důkazy o indukčním efektu fenytoinu. Bylo provedeno klinické hodnocení fáze II pro vyhodnocení vlivu antikonvulzivní profylaxe na farmakokinetiku intravenózního busulfanu. Při této studii dostávalo 24 dospělých pacientů klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/den ve formě i.v. kontinuálních infuzí) v rámci antikonvulzní léčby a farmakokinetické údaje těchto pacientů byly porovnávány s historickými údaji u pacientů, kteří dostávali fenytoin. Analýza údajů metodou farmakokinetiky populace neukázala na žádný rozdíl v clearance intravenózního busulfanu mezi léčbou fenytoinem a klonazepamem, takže bylo dosaženo podobných expozičních busulfanu v plazmě bez ohledu na typ antikonvulzivní profylaxe.

Žádné interakce nebyly pozorovány ani při kombinaci busulfanu s 5-HT₃ antiemetiky, jako jsou ondansetron nebo granisetron.

Při současném podávání busulfanu a deferasiroxu bylo pozorováno zvýšení expozice busulfanu. Mechanismus interakce není zcela objasněn. U pacientů, kteří jsou nebo byli nedávno léčeni deferasiroxem, se doporučuje pravidelně sledovat plazmatické koncentrace busulfanu a v případě potřeby dávku busulfanu upravit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Transplantace (HPCT) je kontraindikována u těhotných žen, tudíž i Busilvex je v těhotenství kontraindikován. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (embryoletalitu a tvorbu deformací plodu), (viz bod 5.3).

Údaje o podávání busulfanu ani DMA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Je popsáno několik případů vrozených anomálií, když byly pacientky léčeny nízkými dávkami busulfanu, u nichž však nebyla prokázána jistá souvislost s léčivou látkou. Podávání busulfanu ve třetím trimestru těhotenství může být spojeno s poruchou intrauterinního vývoje plodu.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se busulfan a DMA vylučují do lidského mateřského mléka. Kvůli kancerogenním schopnostem prokázaným u busulfanu ve studiích s člověkem i se zvířaty se musí kojení ihned na začátku léčby busulfanem přerušit.

Fertilita

Busulfan a DMA mohou poškodit plodnost mužů a žen. Z tohoto důvodu se nedoporučuje početí v průběhu léčby a 6 měsíců po léčbě a doporučuje se poradit se ohledně kryokonzervace spermatu před léčbou, protože existuje možnost ireverzibilní neplodnosti (viz bod 4.4)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem a melfalanem

Dospělí

Informace o nežádoucích účincích pocházejí ze dvou klinických studií (n=103) s přípravkem Busilvex. Těžké toxicity ovlivňující krevní, jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané účinky farmakologické léčby i transplantace. Mezi ně jsou zahrnuty i infekce a odmítnutí štěpu hostitelem (Graft-versus host disease – GVHD), které, i když nemají přímou souvislost s přípravkem Busilvex, jsou hlavními příčinami morbidity a mortality, zejména při transplantaci cizích buněk (alogenních HPCT).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Myelosuprese a imunosuprese jsou žádoucími terapeutickými účinky léčby. Proto se u všech pacientů objeví těžká cytopenie: leukopenie 96 %, trombocytopenie 94 % a anemie 88%. V průměru se neutropenie objeví do 4 dnů bez ohledu na typ štěpu (autologní i alogenní).

Průměrná doba trvání neutropenie je 6 dní u pacientů s autologní a 9 dní u pacientů s alogenní transplantací.

Poruchy imunitního systému:

Údaje o výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem (a-GVHD) figurují ve studii OMC-BUS-4 (alogenní), (n=61). Celkem u 11 pacientů (18%) se projevila akutní příhoda (a-GVHD). Četnost výskytu (a-GVHD) akutního odmítnutí štěpu hostitelem I. a II. stupně se objevila u 13 % (8/61), zatímco III-IV. stupně u 5 % (3/61). Akutní odmítnutí štěpu (a-GVHD) bylo považováno za závažné u 3 pacientů. Chronické odmítnutí štěpu hostitelem GVHD (c-GCHD) bylo hlášeno, jestliže bylo závažné nebo bylo příčinou smrti, a ve studii bylo hlášeno jako příčina smrti u tří pacientů.

Infekce a infestace:

39 % pacientů (40/103) prodělalo jednu nebo více infekčních epizod, z nichž 83 % (33/40) mělo lehký nebo středně závažný průběh. U 1 % (1/103) se objevila pneumonie s fatálním průběhem a jako život ohrožující u 3 % pacientů. Ostatní proběhlé infekce byly považovány za závažné u 3 % pacientů. Horečka byla hlášena u 87 % pacientů a označena jako lehká/středně těžká v 84 % a těžká u 3 %. U 47 % pacientů se objevila zimnice, v 46 % považovaná za lehkou/středně těžkou a v 1 % za těžkou.

Poruchy jater a žlučových cest:

15 % závažných nežádoucích účinků (SAE) představovaly poruchy jaterní. Veno-hepatální okluze (HVOD) je uznaná za potenciální komplikaci posttransplantační terapie. Šest ze 103 pacientů (6%) prodělalo HVOD. HVOD se vyskytla u 8,2 % (5/61) pacientů s cizím transplantátem (fatální u dvou pacientů) a u 2,5 % (1/42) pacientů s vlastním transplantátem. Rovněž se objevilo zvýšení bilirubinu (n=3) a zvýšení AST (n=1). Mezi 4 pacienty se známkami těžkého jaterního poškození byli 2 pacienti s diagnostikovanou okluzí cév (HVOD).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Jeden pacient z klinických studií s přípravkem Busilvex zemřel v důsledku přítomnosti intersticiální plicní fibrózy. Objevily se u něho akutní dýchací obtíže s následnou zástavou dechu.

Pediatrická populace

Informace o nežádoucích účincích pocházejí z klinické studie, provedené u pediatrické populace (n=55). Těžké toxicity ovlivňující jaterní a dýchací systém byly považovány za očekávané účinky farmakologické léčby i transplantace.

Poruchy imunitního systému:

Údaje o výskytu akutního odmítnutí štěpu hostitelem (a-GVHD) byly shromážděny od dětské populace, kteří podstoupili alogenní transplantaci (n=28). Celkem u 14 pacientů (50%) se projevila akutní příhoda (a-GVHD). Četnost výskytu (a-GVHD) akutního odmítnutí štěpu hostitelem I. a II. stupně se objevila u 46,4 % (13/28), zatímco III-IV. stupně u 3,6 % (1/28). Chronické odmítnutí štěpu hostitelem GVHD (c-GCHD) bylo hlášeno jen v případě, že bylo příčinou smrti: 1 pacient zemřel 13 měsíců po transplantaci.

Infekce a infestace:

Infekce (dokumentovaná a nedokumentovaná febrilní neutropenie) se objevila u 89 % dětské populace (49/55). U 76 % pacientů byla hlášena mírná/středně závažná horečka.

Poruchy jater a žlučových cest:

U 24 % pacientů se objevila zvýšená hladina transamináz (stupeň 3). Venookluzivní onemocnění (VOD) bylo hlášeno u 15 % (4/27) pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci a u 7 % (2/28) pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci. Případy VOD nebyly fatální ani závažné a stav všech pacientů byl upraven.

Busilvex v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Bezpečnostní profil přípravku Busilvex v kombinaci s fludarabinem byl vyhodnocen pomocí přehledu nežádoucích účinků hlášených v publikovaných údajích z klinických studií s režimem RIC. V těchto studiích dostávalo 1574 pacientů před transplantací hematopoetických progenitorových buněk FB jako přípravný režim s redukovanou intenzitou (RIC).

Myelosuprese a imunosuprese byly požadovanými terapeutickými účinky přípravného režimu, a proto nebyly považovány za nežádoucí účinky.

Infekce a infestace:

Výskyt infekčních epizod nebo reaktivace oportunních infekčních agens především odrážejí stav imunity pacienta, který je v přípravném režimu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky z oblasti infekcí byly reaktivace cytomegaloviru (CMV) [rozpětí: 30,7 %-80 %], reaktivace viru Epstein-Barr (EBV) [rozpětí: 2,3 %-61 %], bakteriální infekce [rozpětí: 32,0 %-38,9 %] a virové infekce [rozpětí: 1,3 %-17,2 %].

Gastrointestinální poruchy:

Nejvyšší četnost nauzey a zvracení byla 59,1 % a nejvyšší četnost stomatitidy byla 11 %.

Poruchy ledvin a močových cest:

Bylo naznačováno, že z důvodu imunosupresivního účinku fludarabinu byly přípravné režimy obsahující fludarabin spojeny s vyšším výskytem oportunních infekcí po transplantaci. Pozdní hemoragické cystitidy, které se vyskytly 2 týdny po transplantaci, pravděpodobně souvisely s virovou infekcí/reaktivací. Hemoragické cystitidy včetně hemoragické cystitidy vyvolané virovou infekcí byly hlášeny v rozpětí mezi 16 % a 18,1 %.

Poruchy jater a žlučových cest:

VOD bylo hlášeno s rozpětím mezi 3,9 % a 15,4 %.

Mortalita související s léčbou/mortalita bez relapsu (treatment-related mortality/non-relapse mortality – TRM/NRM) hlášená do dne +100 po transplantaci byla také zkoumána pomocí revize publikovaných údajů z klinických studií. Do této mortality byla zahrnuta úmrtí, která mohla být připsána sekundárním nežádoucími účinkům po HPCT a nesouvisející s relapsem/progresí základních hematologických malignit.

Nejčastěji hlášenými příčinami TRM/NRM byly infekce/sepse, GVHD, plicní onemocnění a orgánové selhání.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $<1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky pocházející z průzkumu po uvedení na trh byly zařazeny do tabulky s četností „není známo“.

Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u dospělých i pediatrické populace častěji než jako jednotlivé případy, zařazené podle systémové klasifikace orgánů a podle četnosti výskytu. V každé skupině podle frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí snižující se závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Rhinitis Faryngitis			
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Trombocytopenie Febrilní neutropenie Anemie Pancytopenie			
Poruchy imunitního systému	Alergická reakce			
Endokrinní poruchy				Hypogonadismus **
Poruchy metabolismu a	Anorexie Hyperglykémie	Hyponatrémie		

výživy	Hypokalcémie Hypokalémie Hypomagnezémie Hypofosfatémie			
Psychiatrické poruchy	Úzkost Deprese Nespavost	Zmatenost	Delirium Nervozita Halucinace Záchvat	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závrať		Mozková mrtvice Encefalopatie Krvácení do mozku	
Poruchy oka				Katarakta Ztenčení rohovky Poruchy čočky***
Srdeční poruchy	Tachykardie	Arytmie Síňová fibrilace Kardiomegalie Perikardiální výpotek Perikarditis	Ventrikulární extrasystoly Bradykardie	
Cévní poruchy	Hypertenze Hypotenze Trombóza Vazodilatace		Trombóza femorální artérie Syndrom kapilárního úniku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe Epistaxe Kašel Škytání	Hyperventilace Dechové selhání Alveolární hemoragie Astma Atelektáza Pleurální výpotek	Hypoxie	Intersticiální plicní onemocnění**
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis Průjem Bolest břicha Nauzea Zvracení Dyspepsie Ascites Zácpa Nepříjemné pocity v oblasti konečníku	Hematemesis Ileus Oesofagitis	Gastrointestinální krvácení	Hypoplazie zubů**
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatomegalie Ikterus	Jaterní venookluzivní onemocnění*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Pruritus Alopecie	Deskvamace kůže Erytém Poruchy pigmentace		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie Bolest zad Artralgie			
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie Oligurie	Hematurie Středně těžká ledvinová nedostatečnost		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Předčasná menopauza Selhání vaječníků**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Zimnice Horečka Bolest na hrudi Edém Celkový edém Bolest nebo zánět v místě aplikace Mukozitida			
Vyšetření	Zvýšení transamináz Hyperbilirubinémie Zvýšení GGT Zvýšení ALP Zvýšení tělesné hmotnosti Abnormální dechové zvuky Zvýšený kreatinin	Zvýšená hladina urey v krvi Snížená ejekční frakce		

* Venookluzivní jaterní onemocnění se častěji vyskytuje u pediatrické populace.

** Hlášeno po uvedení i.v. busulfanu na trh.

*** Hlášeno po uvedení perorálního busulfanu na trh.

Busilvex v kombinaci s fludarabinem (FB)

Četnost jednotlivých nežádoucích účinků uvedených v následující tabulce byla definována podle nejvyšší četnosti výskytu pozorované v publikovaných klinických studiích s režimem RIC, ve kterých byla jasně identifikována populace léčená FB, bez ohledu na schéma podávání busulfanu a cílové parametry.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo*
Infekce a infestace	Virová infekce Reaktivace CMV Reaktivace EBV Bakteriální infekce	Invazivní mykotická infekce Plicní infekce	Mozkový absces Celulitida Seps
Poruchy krve a lymfatického systému			Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Hypalbuminémie Porucha elektrolytů Hyperglykémie		Anorexie
Psychiatrické poruchy			Agitovanost Stav zmatenosti Halucinace
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Poruchy nervového	Mozková hemoragie Encefalopatie

		systému [neklasifikované jinde]	
Srdeční poruchy			Fibrilace síní
Cévní poruchy		Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní hemoragie	Respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení Průjem Stomatitis		Gastrointestinální hemoragie Hypoplazie zubů*
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní onemocnění jater		Žloutenka Jaterní onemocnění
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	
Poruchy ledvin a močových cest	Hemoragická cystitida**	Onemocnění ledvin	Oligurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Mukozitida		Astenie Edém Bolest
Vyšetření	Zvýšení transamináz Zvýšení bilirubinu Zvýšení ALP	Zvýšený kreatinin	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi Zvýšená hladina urey v krvi Zvýšení GGT Zvýšení tělesné hmotnosti

* hlášení po uvedení na trh

** včetně hemoragické cystitidy vyvolané virovou infekcí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hlavní toxický účinek je hluboká myeloablace a pancytopenie, ale může být ovlivněn i centrální nervový systém, játra, plíce a gastrointestinální trakt.

Není známo jiné antidotum k přípravku Busilvex než transplantace hematopoetických progenitorových buněk. Bez transplantace hematopoetických progenitorových buněk doporučená dávka přípravku Busilvex způsobí předávkování busulfanem. Hodnoty krevního obrazu musí být přísně kontrolovány za současného provádění rázných podpůrných opatření dle indikace lékaře.

U dvou pacientů bylo popsáno, že busulfan lze dialyzovat, takže při předávkování by se mělo o dialýze uvažovat. Také lze uvažovat o podání glutathionu, neboť busulfan se metabolizuje konjugací s glutathionem.

Je nutno mít na zřeteli, že předávkování přípravkem Busilvex zvyšuje také vystavení účinkům dimethylacetamidu (DMA). U lidí byla hlavním toxickým efektem hepatotoxicita a účinky na centrální nervový systém (CNS). Změny v centrálním nervovém systému (CNS) předcházejí jakýmkoli vážnějším vedlejším účinkům. Není známo žádné specifické antidotum pro předávkování DMA. Při jeho předávkování se musí zajistit obecná přípravná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Alkylsulfonáty, ATC kód: L01AB01

Mechanismus účinku

Busulfan je silné cytotoxické a bifunkční alkylační činidlo. Ve vodním prostředí produkuje uvolňování metanosulfonátových skupin ionty uhlíku, které mohou alkylovat DNA, což je považováno za důležitý biologický mechanismus pro jeho cytotoxický efekt.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem

Dospělí

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti přípravku Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem v léčbě BuCy2 před konvenční alogenní a/nebo autologní HPCT pochází z dvou klinických studií (OMC-BUS-4 a OMC-BUS-3).

Byly provedeny dvě postupné, jednoskupinové, otevřené, nekontrolované studie fáze II u pacientů s hematologickým onemocněním, z nichž většina byla v pokročilém stadiu nemoci.

Nemoci zde zahrnuté byly akutní leukémie po první remisi, v prvním nebo několikátém relapsu, v první remisi (vysoké riziko) nebo po neúspěšné indukci; chronická melogenní leukémie v chronickém nebo pokročilém stadiu; prvotní léčbě vzdorující nebo resistantní Hodgkinova nemoc nebo non-Hodgkinův lymfom v relapsu a myelodysplastický syndrom.

Pacienti dostali busulfan v dávce 0,8 mg/kg každých 6 hodin v infuzi, celkem 16 dávek, s následným podáním cyklofosfamidu 60 mg/kg jednou denně po dva dny (léčba BuCy2).

Hlavními parametry účinnosti v těchto studiích byly myeloablace, úspěšnost transplantace, relaps a přežití.

V obou studiích dostali všichni pacienti všech šestnáct dávek přípravku Busilvex (16/16). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků způsobených přípravkem Busilvex.

U všech pacientů se projevila těžká myelosuprese. Potřebná doba pro dosažení Absolutního Počtu Neutrofilů (ANC) většího než $0,5 \times 10^9/l$ byla 13 dní (v rozsahu 9-29 dní) u pacientů s cizím transplantátem (OMC-BUS-4) a 10 dní (rozsah 8-19 dní) u pacientů s vlastním transplantátem (OMC-BUS-3). Všichni hodnocení pacienti měli štěp. Nedošlo k primárnímu ani sekundárnímu odmítnutí štěpu. U pacientů s cizím transplantátem byla za více než 100 dní po transplantaci celková mortalita 13 % (8/61) a mortalita nesouvisející s vlastní chorobou 10 % (6/61). Během téže doby nedošlo k žádnému úmrtí u příjemců vlastních transplantátů.

Pediatrická populace

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti přípravku Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem v režimu BuCy4 nebo v kombinaci s melfalanem v režimu BuMel před konvenční alogenní a/nebo autologní HPCT pochází z klinické studie F60002 IN 101 G0.

Pacientům byly podávány dávky uvedené v bodě 4.2.

U všech pacientů se projevila těžká myelosuprese. Potřebná doba pro dosažení Absolutního Počtu Neutrofilů (ANC) většího než $0,5 \times 10^9/l$ byla 21 dní (v rozsahu 12-47 dní) u pacientů podstupivších alogenní transplantaci a 11 dní (rozsah 10-15 dní) u pacientů podstupivších autologní transplantaci. U

všech dětí došlo k přijetí štěpu. Nedošlo k primárnímu ani sekundárnímu odmítnutí štěpu. U 93 % pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci, byl hlášen plný chimérismus. V průběhu prvních 100 dní po transplantaci a dále do jednoho roku po transplantaci nedošlo k žádnému úmrtí souvisejícímu s přípravným režimem.

Busilvex v kombinaci s fludarabinem (FB)

Dospělí

Dokumentování bezpečnosti a účinnosti přípravku Busilvex v kombinaci s fludarabinem (FB) podávaným před alogenní HPCT pochází z přehledu literatury ze 7 publikovaných klinických studií, které zahrnovaly 731 pacientů s myeloidními a lymfoidními malignitami a referovaly o použití busulfanu v infuzi podávané jednou denně místo podání ve čtyřech dávkách za den.

Pacienti dostali přípravný režim založený na podání fludarabinu, po kterém po 2 nebo 3 po sobě následující dny ihned následovala jednotlivá dávka busulfanu 3,2 mg/kg. Celková dávka busulfanu podaná jednomu pacientovi byla mezi 6,4 mg/kg a 9,6 mg/kg.

Kombinace FB umožnila dostatečnou myeloablaci modulovanou pomocí intenzity přípravného režimu, a to změnou počtu dní, kdy byla podávána infuze busulfanu. Ve většině studií bylo u 80-100 % pacientů hlášeno rychlé a kompletní přihojení štěpu. Ve většině publikací byl hlášen kompletní chimérismus dárce ve dni +30 u 90-100 % pacientů. Dlouhodobé výsledky potvrdily, že byla udržena účinnost bez výskytu neočekávaných účinků.

Jsou dostupné údaje z nedávno dokončené prospektivní multicentrické studie fáze 2 zahrnující 80 pacientů ve věku 18–65 let, u kterých byly diagnostikovány různé hematologické malignity a kteří podstoupili alogenní HCT s přípravným režimem s redukovanou intenzitou založeným na FB (Busilvex podáván 3 dny). V této studii u všech pacientů až na jednoho došlo k přihojení štěpu během mediánu 15 dní (rozmezí 10-23) po alogenní HCT. Celkový výskyt obnovy neutrofilů ve 28. dni byl 98,8 % (95 % IS, 85,7-99,9%). K přihojení trombocytů došlo v mediánu 9 (rozmezí 1-16) dnů od alogenní HCT.

Míra celkového přežití (OS) po 2 letech byla 61,9 % (95 % IS, 51,1-72,7%). Po 2 letech byl celkový výskyt NRM 11,3 % (95 % IS, 5,5-19,3%) a celkový výskyt relapsu nebo progresu po alogenní HCT byl 43,8 % (95 % IS, 31,1-55,7%). Odhad DFS podle Kaplan Meierovy metody po 2 letech byl 49,9 % (95 % IS, 32,6-72,7%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Busilvex byla zkoumána. Uváděné informace o biotransformaci a vylučování jsou založeny na poznacích s perorálně podávaným busulfanem

Farmakokinetické vlastnosti u dospělých

Absorpce

Farmakokinetika intravenózního busulfanu byla studována u 124 vyhodnocených pacientů po dvouhodinové intravenózní infuzi celkem šestnácti dávek podávaných po čtyři dny.

Po intravenózním podání busulfanu v infuzi je jeho biologická dostupnost okamžitá a kompletní. Srovnatelné koncentrace busulfanu v plazmě byly zjištěny u dospělých pacientů přijímajících jak perorální (v dávce 1 mg/kg), tak intravenózní busulfan (v dávce 0,8 mg/kg). Nízká inter (CV = 21%) a intraindividuální (CV = 12%) variabilita pacientů týkající se koncentrace busulfanu v krvi byla prokázána pomocí farmakokinetické analýzy populace, provedené na 102 pacientech.

Distribuce v organismu

Konečný objem distribuce V_z se pohyboval v rozsahu od 0,62 do 0,85 l/kg.

Koncentrace busulfanu v mozkomíšním moku jsou srovnatelné s koncentracemi v plazmě, i když tyto koncentrace zřejmě nestačí pro jeho antitumorózní aktivitu.

Reversibilní vazba na plazmatické bílkoviny byla kolem 7 %. Ireversibilní vazba, především na albumin, je kolem 32 %.

Biotransformace

Busulfan je z největší části metabolizován konjugací s glutathionem (jednak spontánně a dále pomocí glutathion-S-transferázy). Glutathionový konjugát se dále metabolizuje oxidací v játrech. O žádném z metabolitů se nepředpokládá, že by významně přispěl k účinnosti nebo toxicitě.

Eliminace z organismu

Celková plazmatická clearance se pohybuje v rozsahu 2,25 – 2,74 ml/min/kg. Terminální poločas je v rozsahu 2,8 – 3,9 hodin.

Přibližně 30 % podané dávky se vyloučí do moči za 48 hodin, z toho 1 % jako nezměněný busulfan. Vylučování busulfanu stolicí je zanedbatelné. Ireversibilní vazbou na proteiny lze vysvětlit toto nekompletní vyloučení. Nevylučuje se ani vliv „long-lasting“ metabolitů.

Linearita

Po intravenózním podání busulfanu v dávkách až do 1 mg/kg byl prokázán dávkou úměrný nárůst busulfanu v krvi.

V porovnání s režimem podávání čtyřikrát denně je režim podávání jednou denně charakterizován vyšší maximální koncentrací, nulovou kumulací léku a vymývací periodou (obdobím bez výskytu busulfanu v oběhu) mezi po sobě následujícími podáními. Přehled literatury umožňuje srovnání farmakokinetiky provedené v rámci jedné studie nebo mezi studiemi navzájem. Toto srovnání prokázalo nezměněné na dávkou nezávislé farmakokinetické parametry, a to bez ohledu na dávku nebo schéma podání. Zdá se, že doporučená intravenózní dávka busulfanu podaná buď jako jednotlivá infuze (3,2 mg/kg) nebo rozdělená do 4 infuzí (0,8 mg/kg) poskytla ekvivalentní denní plasmatické expozice s podobnou variabilitou u jednoho pacienta i mezi pacienty. Výsledkem je, že kontrola AUC pro intravenózní busulfan se v rozmezí terapeutického okna nemění, což objasňuje podobnou cílovou účinnost mezi těmito dvěma schématy.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Literatura pojednávající o busulfanu navrhuje pro plazmatickou koncentraci (AUC) „terapeutické okno“ mezi 900 a 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ na jedno podání (což odpovídá denní expozici mezi 3600 a 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Během klinických zkoušek s intravenózním busulfanem podávaným v dávkou 0,80 mg/kg čtyřikrát denně byla u 90 % pacientů zjištěna koncentrace pod horním limitem (AUC 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$) a u nejméně 80 % bylo v rozmezí cílového terapeutického okna (900–1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Podobných cílových parametrů je dosaženo při denní expozici mezi 3600–6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ po intravenózním podání busulfanu 3,2 mg/kg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater nebo ledvin

Účinky renální dysfunkce na farmakokinetiku intravenózního busulfanu nebyly hodnoceny.

Účinky hepatické dysfunkce na farmakokinetiku intravenózního busulfanu nebyly hodnoceny.

Nicméně riziko toxicity jater může být u této populace zvýšené.

U pacientů nad 60 let věku nebyly podle dosažitelných dat z intravenózního busulfanu zaznamenány žádné s věkem související účinky na clearance busulfanu.

Pediatriká populace

V klinických studiích byla u pacientů ve věku od 6 měsíců do 17 let zaznamenána proměnlivost plazmatické clearance v rozsahu od 2,52 do 3,97 ml/min/kg. Terminální poločas je v rozsahu 2,24 až 2,5 hodin.

Interindividuální a intraindividuální variabilita plazmatické koncentrace byla nižší než 20 %, resp. 10 %.

Farmakokinetická analýza populace se uskutečnila ve skupině 205 dětí adekvátně rozdělených na základě jejich tělesné hmotnosti (3,5 až 62,5 kg), biologických charakteristik a charakteristik onemocnění (maligní a nemaligní), takže zastupují vysokou heterogenitu dětí podstupujících HPCT. Tato studie prokázala, že tělesná hmotnost byla predominantním faktorem pro vysvětlení variability farmakokinetiky busulfanu u dětí podle plochy povrchu těla nebo věku.

Doporučená dávka u dětí, podrobně popsána v bodě 4.2, umožňuje u 70 až 90 % dětí o hmotnosti \geq 9 kg dosažení terapeutického okna (900 až 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). U dětí s hmotností $<$ 9 kg byla

pozorována vyšší variabilita, která vedla k dosažení terapeutického okna (900 až 1500 $\mu\text{mol/l/min}$) pouze u 60 % dětí. U těchto 40 % dětí s hmotností <9 kg byla AUC rovnoměrně distribuovaná nad nebo pod cílovými mezními hodnotami, tedy 20 % pod 900 a 20 % nad 1500 $\mu\text{mol/L.min}$ při dávce 1 mg/kg. Z tohoto hlediska může u dětí s hmotností <9 kg sledování plazmatické koncentrace busulfanu (sledování farmakokinetického profilu) z důvodu úpravy dávky zlepšit jeho cílové působení, obzvláště u velice malých dětí a novorozenců.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Úspěšná transplantace u pacientů zařazených do studie fáze II dokládá správnost dosažených AUC. Výskyt VOD nebyl spojen s nadměrnou plazmatickou hladinou. U pacientů s autogenní transplantací byla pozorována spojitost PK/PD mezi stupněm stomatitidy a zvýšením AUC. Analýza pacientů s auto- a alogenní transplantací ukázala vztah PK/PD mezi zvýšením plazmatické hladiny celkového bilirubinu a zvýšením AUC.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Busulfan je mutagenní a klastogenní. Busulfan prokázal mutagenitu u *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* a ječmene. Busulfan vyvolal aberace chromozómů *in vitro* (v buňkách hlodavců a lidských) a *in vivo* (hlodavci a lidé). U pacientů, kterým byl podáván perorálně busulfan, byly pozorovány různé chromozomální aberace.

Busulfan patří do třídy látek, které jsou potenciálně kancerogenní na základě mechanismů svého účinku. Na základě informací získaných u člověka IARC klasifikoval busulfan do skupiny lidských kancerogenů. WHO uznalo dokonce přímou souvislost mezi expozicí busulfanu a výskytem tumoru. Rovněž dosažené údaje ve studiích na zvířatech potvrzují kancerogenní potenciál busulfanu. Intravenózní podávání busulfanu myším významně zvýšilo výskyt nádorů thymu a vaječníků.

Busulfan je teratogenní u potkanů, myší a králíků. Pozorované malformace a anomálie zahrnují významné změny v muskuloskeletárním systému, zvýšení tělesné hmotnosti a velikosti. U březích potkanů busulfan vyvolává sterilitu u samčích i samičích potomků způsobenou nepřítomností zárodečných buněk ve varlatech a vaječnících. Bylo prokázáno, že busulfan způsobuje sterilitu u hlodavců. Busulfan snižuje množství oocytů u potkaních samic a vyvolává sterilitu u samců potkanů a křečků.

Opakované dávky DMA vyvolávají příznaky hepatotoxicity projevující se nejprve zvýšenou hladinou enzymů v séru a poté histopatologickými změnami v hepatocytech. Vyšší dávky mohou způsobit hepatální nekrózu, avšak poškození jater lze pozorovat i po jednotlivých vysokých dávkách.

DMA je teratogenní u potkanů. Dávky 400 mg/kg/den DMA podávané během organogeneze způsobily významné vývojové anomálie. Malformace zahrnovaly vážné anomálie srdce a/nebo velkých cév jako: perzistující truncus arteriosus, absence ductus arteriosus Botali, zúžení truncus pulmonalis a plicních artérií, intraventrikulární defekty srdce. Další časté anomálie byly: rozštěp patra, anasarka (výpotky – vodnatelnost) a skeletální anomálie obratlů a žeber. DMA snižuje fertilitu u samců i samic hlodavců. Jediná s.c. dávka 2,2 g/kg podaná ve 4. dni gestace přerušila březost u 100 % testovaných křečků. U potkanů způsobila denní dávka 450 mg/kg DMA, podávaná po devět dní, inaktivní spermatogenezi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylacetamid
Makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Z důvodu inkompatibility nepoužívejte s přípravkem Busilvex žádné infuzní komponenty obsahující polykarbonát.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky: 3 roky

Naředěný roztok

Po naředění přípravku v injekčním roztoku 5% glukózy nebo v injekčním roztoku 0,9% chloridu sodného (0,9 mg/l) byla prokázána následující chemická a fyzikální stabilita:

- 8 hodin (včetně doby infuze) po naředění a uchování při teplotě $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$
- 12 hodin po naředění při uchování při teplotě $2\text{--}8\text{ °C}$ a následně 3 hodiny při uchování při teplotě $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (včetně doby infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než výše uvedené podmínky, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$)

Naředěný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchování léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku v čirých injekčních lahvičkách ze skla (třídy I) s butylovým pryžovým uzávěrem a fialovým hliníkovým odtrhávacím (flip-off) víčkem.

Vícenásobné balení (multipack) obsahující 8 injekčních lahviček (2 balení po 4).

6.6 Zvláštní opatření k likvidaci přípravku a ostatní manipulace

Příprava přípravku Busilvex

Základní procedury pro správné zacházení a likvidaci protikancerózních léčivých přípravků musí být zachovány.

Příprava roztoku musí probíhat za přísných aseptických podmínek, přednostně v boxu s laminárním vertikálním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek při manipulaci a přípravě roztoku přípravku Busilvex je třeba dbát opatrnosti:

- Doporučuje se použití rukavic a ochranného oděvu.
- Jestliže Busilvex nebo naředěný Busilvex přijde do styku s pokožkou nebo sliznicí, omyjte tyto okamžitě důkladně vodou.

Výpočet množství přípravku Busilvex k naředění a ředicího roztoku

Busilvex se musí před použitím naředit buď injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml), nebo 5% injekčním roztokem glukózy.

Množství ředícího roztoku musí být 10x větší než objem přípravku Busilvex, aby se zajistila konečná koncentrace busulfanu kolem 0,5 mg/ml. Například:

Množství přípravku Busilvex a ředícího roztoku k podání se může vypočítat takto:
pro pacienta s tělesnou hmotností Y kg:

- Množství přípravku Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml přípravku Busilvex k naředění}$$

Y: tělesná hmotnost pacienta v kg
D: dávka přípravku Busilvex (viz bod 4.2)

- Množství ředícího roztoku:

$$(A \text{ ml přípravku Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml infuzního ředícího roztoku}$$

Pro přípravu konečného infuzního roztoku přidejte (A) ml přípravku Busilvex do (B) ml ředícího injekčního roztoku (0,9% roztoku chloridu sodného à 9 mg/ml nebo 5% roztoku glukózy)

Příprava infuzního roztoku

- Busilvex musí připravovat vyškolený zdravotnický personál za sterilních podmínek. Za použití stříkačky, která není polykarbonátová, s jehlou:
 - musí být nataženo vypočítané množství přípravku Busilvex z injekční lahvičky.
 - následně musíte vyprázdnit obsah stříkačky do infuzního vaku (nebo lahve), který již obsahuje vypočítané množství zvoleného ředícího roztoku. Vždy musíte přidat Busilvex do ředícího roztoku, nikoliv ředící roztok do přípravku Busilvex. Busilvex nesmí být přidán do infuzního vaku či lahve, které neobsahují ředící roztok (injekční roztok 0,9% roztoku chloridu sodného à 9 mg/ml nebo 5% roztoku glukózy).
- Naředěný roztok musí být důkladně promíchán několikerým převrácením.

Po naředění obsahuje 1 ml infuzního roztoku 0,5 mg busulfanu.

Naředěný Busilvex je čirý bezbarvý roztok.

Informace pro použití

Před a po každé infuzi propláchněte zavedený katétr přibližně 5 ml roztoku chloridu sodného à 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem 5% glukózy.

Zbytek léčivého přípravku se nesmí proplachovat v infuzním setu rychle, neboť rychlá infuze přípravku Busilvex nebyla testována, a proto není ani doporučována.

Celá předepsaná dávka přípravku Busilvex by měla být aplikovaná během dvou (2) nebo tří (3) hodin, v závislosti na přípravném režimu.

Malé objemy mohou být v průběhu 2 hodin podávány pomocí elektrických stříkaček. V tomto případě musí být použit infuzní set s minimálním objemem plnění (tj. 0,3-0,6 ml), který je naplněn roztokem léčivého přípravku před zahájením vlastní infuze přípravku Busilvex a poté vypláchnut injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem 5% glukózy.

Busilvex nesmí být podán infuzí současně s jiným intravenózním roztokem.

S přípravkem Busilvex se nesmí používat žádné infuzní komponenty obsahující polykarbonát.

Jen na jedno použití. K aplikaci použijte vždy jen čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/254/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. července 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 8. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propuštění šarží

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn- Idron
F-64320
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**
Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU VČETNĚ BLUE BOXU

Krabička s 8 injekčními lahvičkami po 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Busilvex 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
busulfanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg a po naředění dává busulfanum 0,5 mg/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje dimethylacetamid a makrogol 400

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
Vícenásobné balení (multipack): 8 injekčních lahviček (2 balení po 4) po 10 ml
60 mg v 1 injekční lahvičce

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání (i.v.)
Před použitím se musí naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický přípravek: zacházejte s opatrností

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti naředěného roztoku přípravku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
FRANCIE

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/254/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE BRAILLOVÝM PÍSMEM**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU BEZ BLUE BOXU

Krabička obsahující 4 injekční lahvičky po 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Busilvex 6 mg/ml
busulfanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

60 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát
4 injekční lahvičky po 10 ml. Součást vícenásobného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání (i.v.)
Před použitím se musí naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/254/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE BRAILLOVÝM PÍSMEM

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička ze skla třídy I o obsahu 10 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Busilvex 6 mg/ml sterilní koncentrát
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

60 mg/10 ml

6. DALŠÍ INFORMACE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Busilvex 6mg/ml koncentrát pro infuzní roztok busulfanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Busilvex a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Busilvex používat
3. Jak se Busilvex používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Busilvex uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Busilvex a k čemu se používá

Busilvex obsahuje léčivou látku busulfan, která patří do skupiny léků nazývaných alkylační látky. Busilvex ničí před transplantací původní buňky kostní dřeně.

Busilvex se používá u dospělých, kojenců, dětí a dospívajících **jako léčba před transplantací.**

U dospělých se Busilvex používá v kombinaci s cyklofosfamidem nebo fludarabinem.

U novorozenců, kojenců, dětí a dospívajících se Busilvex používá v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem.

Tento přípravek vám bude podán před transplantací kostní dřeně nebo hematopoetických progenitorových buněk (před transplantací krevních buněk).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Busilvex používat

Neužívejte Busilvex:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že jste těhotná.

Upozornění a opatření

Busilvex je silný cytotoxický lék, který má za následek podstatné snížení počtu krevních buněk. Při doporučeném dávkování je to žádoucí účinek. Proto vyžaduje velmi pečlivé monitorování. Používání přípravku Busilvex může zvýšit riziko vzniku dalších nádorů v budoucnosti.

Informujte svého lékaře:

- jestliže máte jaterní, ledvinové, srdeční nebo plicní potíže,
- jestliže máte v anamnéze záchvaty (křeče),
- jestliže jste v současnosti léčen(a) ještě dalšími léky.

Pokud jste léčen(a) vysokými dávkami v kombinaci s jinými přípravky, mohou se po transplantaci krvetvorných buněk objevit případy tvorby krevních sraženin v drobných cévách.

Další léčivé přípravky a přípravky Busilvex

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Busilvex může interagovat (navzájem se ovlivňovat) s dalšími léčivými přípravky.

Zvláštní opatnosti je potřeba v případě, že užíváte itraconazol (používaný na určité druhy infekcí) nebo ketobemidon (k léčbě bolesti) nebo deferasirox (lék používaný k odstranění nadbytku železa z těla), protože mohou zhoršit nežádoucí účinky.

Užívání paracetamolu během 72 hodin před podáním přípravku Busilvex nebo současně s přípravkem Busilvex je možné jen s opatrností.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženy nesmí otěhotnět během léčby přípravkem Busilvex a nejméně 6 měsíců po jejím skončení.

Ženy musí přestat kojít před začátkem jejich léčby přípravkem Busilvex.

Pokud kterýkoliv z partnerů užívá Busilvex, má by být používána adekvátní antikoncepce.

Po léčbě busulfanem už se Vám nemusí nikdy podařit otěhotnět (ztráta plodnosti). Máte-li obavy o možnost mít v budoucnu děti, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Busilvex může vyvolat příznaky menopauzy (přechodu) a u dívek před dospíváním může zabránit zahájení puberty.

Mužům léčeným přípravkem Busilvex se doporučuje, aby během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nepočali dítě.

3. Jak se Busilvex používá

Dávkování a způsob podání:

Dávka přípravku Busilvex bude vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti.

Dospělí:

Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem:

- Doporučená dávka přípravku Busilvex je 0,8 mg/kg
- Každá infuze potrvá 2 hodiny.
- Busilvex bude podáván každých 6 hodin během 4 po sobě následujících dní před transplantací.

Busilvex v kombinaci s fludarabinem

- Doporučená dávka přípravku Busilvex je 3,2 mg/kg
- Každá infuze potrvá 3 hodiny
- Busilvex bude podáván jednou denně během 2 nebo 3 po sobě následujících dní před transplantací.

Dávkování pro novorozence, děti a dospívající (0 až 17 let):

Doporučená dávka přípravku Busilvex v kombinaci s cyklofosfamidem nebo melfalanem vychází z tělesné hmotnosti dětského pacienta a pohybuje se od 0,8 do 1,2 mg/kg.

- Každá infuze trvá dvě hodiny.
- Busilvex bude podáván každých 6 hodin po 4 po sobě jdoucí dny před transplantací.

Léky před použitím přípravku Busilvex:

Než Vám bude podán Busilvex, budete léčen(a):

- antikonvulzními přípravky pro prevenci záchvatů (fenytoin nebo benzodiazepiny) a
- antiemetiky pro zabránění zvracení.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky léčby přípravkem Busilvex nebo transplantací patří snížení počtu krvinek v krevním oběhu (což je zamýšlený účinek léku, který vás má připravit na transplantaci), infekce, poruchy jater včetně obstrukce jaterní žíly, odmítnutí štěpu hostitelem (štěp napadá vaše tělo) a plicní komplikace. Ošetřující lékař vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a jaterní testy, aby zjistil a včas léčil tyto příhody.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):

Krev: snížení počtu krvinek (červených i bílých) a krevních destiček. **Infekce. Nervový systém:** nespavost, úzkost, závratě a deprese. **Výživa:** ztráta chuti k jídlu, snížení hladiny hořčíku, vápníku, draslíku, fosfátů, albuminu v krvi a zvýšení cukru v krvi. **Srdce:** zrychlení tepu, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, rozšíření cév (zvětšení průsvitu cév) a krevní sraženiny. **Dýchání:** zkrácené dýchání, nosní sekrece - rýma, bolest v krku, kašel, škytavka, krvácení z nosu, nezvyklé zvuky při dýchání. **Trávicí trakt:** nevolnost (nauzea), zánět sliznice ústní dutiny, zvracení, bolesti břicha, průjem, zácpa, pálení žáhy, bolesti v konečníku, hromadění tekutin v dutině břišní. **Játra:** zvětšení jater, žloutenka, obstrukce (uzávěr) jaterní žíly. **Kůže:** vyrážka, svědění, ztráta vlasů. **Svaly a kosti:** bolest zad, svalů a kloubů. **Ledviny:** zvýšené vylučování kreatininu, potíže při močení, snížené množství moče a krev v moči. **Celkové:** horečka, bolest hlavy, slabost, zimnice, bolest, alergická reakce, otok, celková bolest nebo zánět v místě vpichu injekce, bolest na hrudi, zánět sliznic. **Vyšetření:** zvýšení hladiny jaterních enzymů a zvýšení tělesné hmotnosti.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

Nervový systém: zmatenost, poruchy nervového systému. **Metabolismus:** snížení sodíku v krvi. **Srdce:** změny a abnormality v srdečním rytmu, výpotek nebo zánět perikardu (osrdečníku) snížený srdeční výdej. **Dýchání:** zvýšení rytmu dýchání, selhání dýchání, krvácení do plicních sklípků, astma, kolaps malých částí plic, plicní výpotek (voda okolo plic). **Trávicí trakt:** zánět sliznice jícnu, ochrnutí střeva, zvracení krve. **Kůže:** poruchy pigmentace, zarudnutí, deskvamace. **Ledviny:** zvýšení koncentrace dusíkatých sloučenin v krvi, středně těžká ledvinová nedostatečnost, porucha funkce ledvin.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100):

Nervový systém: delirium, nervozita, halucinace, agitace (rozrušení), abnormální funkce mozku, krvácení do mozku a záchvaty. **Srdce:** uzávěr stehenní tepny, extrasystoly, zpomalení srdečního rytmu, prosakování tekutiny z kapilár (drobných cév). **Dýchání:** snížení množství kyslíku v krvi. **Trávicí trakt:** krvácení v žaludku a/nebo ve střevech.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Porucha funkce pohlavních žláz.
Poruchy čočky, včetně zakalení oční čočky (katarakta) a rozmazaného vidění (ztenčení rohovky).
Příznaky menopauzy a ženská neplodnost.
Mozkový absces, zánět kůže, generalizované infekce (postihující celý organismus).
Poruchy funkce jater.
Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi.
Zvýšení kyseliny močové a močoviny v krvi.
Nekompletní vývoj zubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí

účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Busilvex uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za EXP.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění v injekčním roztoku 5% glukózy nebo 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána po dobu 8 hodin (včetně doby infuze) při uchovávání při teplotě 20 ± 5 °C, nebo 12 hodin při uchovávání při teplotě 2 - 8 °C a následně 3 hodiny při teplotě 20 ± 5 °C (včetně doby infuze).

Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Busilvex obsahuje

- Léčivou látkou je busulfanum. Jeden ml koncentrátu obsahuje busulfanum 6 mg (60 mg v injekční lahvičce). Po naředění: jeden ml roztoku obsahuje přibližně busulfanum 0,5 mg.
- Pomocné látky jsou dimethylacetamid a makrogol 400.

Jak Busilvex vypadá a obsah balení

Busilvex je koncentrát pro infuzní roztok a dodává se v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla; jedna lahvička obsahuje 60 mg busulfanu.

Busilvex je k dispozici jako multipack (vícenásobné balení) obsahující 2 balení, každé po 4 injekčních lahvičkách.

Po naředění je Busilvex čirý bezbarvý roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francie

Výrobce

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

F-64320 Idron

Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: MM/RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU

Busilvex 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Busulfanum

Přečtěte si tento návod před přípravou a podáním přípravku Busilvex.

1. POPIS

Busilvex je čirý bezbarvý roztok v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla (třídy I) po 10 ml. Busilvex musí být před podáním naředěn.

2. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

Při manipulaci a likvidaci musí být dodrženy nařízené procedury pro správné zacházení a likvidaci cytostatických léčivých přípravků.

Příprava roztoku musí probíhat za přísných aseptických podmínek, přednostně v boxu s laminárním vertikálním prouděním.

Stejně jako u jiných cytotoxických látek, zacházení a příprava roztoku přípravku Busilvex vyžaduje opatrnosti.

- Doporučuje se použití rukavic a ochranného oděvu.
- Jestliže Busilvex nebo naředěný Busilvex přijde do styku s pokožkou nebo sliznicí, omyjte je okamžitě pečlivě vodou.

Výpočet množství přípravku Busilvex k naředění a množství ředícího roztoku.

Busilvex se musí před použitím naředit buď injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml), nebo 5% ním injekčním roztokem glukózy.

Množství ředícího infuzního roztoku musí být 10x větší než objem přípravku Busilvex, aby se zajistila konečná koncentrace busulfanu kolem 0,5 mg/ml.

Množství přípravku Busilvex a ředícího roztoku k podání se vypočítá takto:
pro pacienta s tělesnou hmotností Y kg:

- Množství přípravku Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml přípravku Busilvex k naředění}$$

Y: tělesná hmotnost pacienta v kg

D: dávka přípravku Busilvex (viz SPC část 4.2)

- Množství ředícího roztoku:

$(A \text{ ml přípravku Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml ředícího roztoku}$

Pro přípravu konečného infuzního roztoku přidejte (A) ml přípravku Busilvex do (B) ml ředícího injekčního roztoku (0,9% chloridu sodného à 9 mg/ml nebo 5% roztoku glukózy).

Příprava infuzního roztoku

- Busilvex musí připravovat vyškolený zdravotnický personál za sterilních podmínek.
- Použitím nepolykarbonátové stříkačky s jehlou:
 - musíte natáhnout vypočítané množství přípravku Busilvex z injekční lahvičky
 - musíte vyprázdnit obsah stříkačky do infuzního vaku (nebo lahve), který již obsahuje vypočítané množství zvoleného ředícího roztoku. Busilvex musí být vždy přidán do ředícího roztoku, nikoliv ředící roztok do přípravku Busilvex. Busilvex nesmí být přidán do infuzního vaku, který neobsahuje buď roztok chloridu sodného (0,9%), nebo roztok 5% glukózy.
- Naředěný roztok musí být důkladně promíchán několikerým převrácením nádoby.

Po naředění obsahuje 1 ml infuzního roztoku 0,5 mg busulfanu.

Naředěný Busilvex je čirý bezbarvý roztok.

Návod pro použití

Před a po každé infuzi propláchněte zavedený katétr přibližně 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9%) nebo 5% glukózy.

Zbytek léčivého přípravku musí být vypláchnutý v aplikačním setu rychle. Rychlá infuze přípravku Busilvex nebyla testována a nedoporučuje se.

Celá předepsaná dávka přípravku Busilvex musí být aplikována během dvou (2) nebo tří (3) hodin, v závislosti na přípravném režimu.

Malé objemy mohou být v průběhu 2 hodin podávány pomocí elektrických stříkaček. V tomto případě musí být použit infuzní set s minimálním objemem plnění (tj. 0,3-0,6 ml), který je naplněn roztokem léčivého přípravku před zahájením vlastní infuze přípravku Busilvex a poté vypláchnut injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem 5% glukózy.

Infuze s přípravku Busilvex nesmí být podána současně s jiným intravenózním roztokem.

Z důvodu inkompatibility nepoužívejte s přípravkem Busilvex infuzní komponenty obsahující polykarbonát.

Jen na jedno použití. Smí se použít jen čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Podmínky uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C).

Naředěný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita před použitím po naředění v injekčním roztoku 5% glukózy nebo 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) byla prokázána po dobu 8 hodin (včetně doby infuze) při uchovávání při teplotě 20 ± 5 °C, nebo 12 hodin při uchovávání při teplotě 2 - 8 °C a následně 3 hodiny při teplotě 20 ± 5 °C (včetně doby infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění.

3. POSTUP SPRÁVNÉ LIKVIDACE

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky na likvidaci cytotoxických léčivých přípravků.